DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 52, S. 67; Ausgabe 09 / 2018

Weiter Zweifel am Nutzen von Adrenalin-Injektionen bei Reanimation

Zu den erweiterten Reanimationsmaßnahmen für Erwachsene (Advanced Life Support = ALS) gehört seit den 1960er Jahren die Gabe von Adrenalin (1 mg i.v. oder intraossär, Wiederholung bei weiter fehlendem Kreislauf alle 3-5 Minuten; 1, 2). Adrenalin führt bei Reanimation über eine Vasokonstriktion und Blutdrucksteigerung zu einer verstärkten koronaren Perfusion und erhöht dadurch die Wahrscheinlichkeit für eine Rückkehr zur spontanen Zirkulation. Gleichzeitig wirkt es jedoch pro-arrhythmogen und beeinträchtigt möglicherweise die Mikrozirkulation im Gehirn.

Daten aus verschiedenen Untersuchungen weisen darauf hin, dass durch Adrenalin zwar kurzfristig mehr Patienten wieder einen Spontankreislauf entwickeln, längerfristig aber sowohl die Überlebensraten als auch die neurologischen Ergebnisse eher ungünstig sein könnten (vgl. 3). Da hochwertige Daten fehlten, wurde bei der letzten Aktualisierung der Leitlinie des European Resuscitation Council im Jahr 2015 weiterhin die Gabe von Adrenalin während der Reanimation empfohlen (1). Mit Spannung erwartet wurden die nun veröffentlichten Ergebnisse der PARAMEDIC2-Studie aus Großbritannien, in der die Gabe von Adrenalin oder Plazebo bei erwachsenen Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand außerhalb von Krankenhäusern randomisiert verglichen wurde (4). Finanziert wurde die Studie von einem staatlichen Forschungsinstitut und von der Universität Warwick, die auf ihrer Website ausführlich zu der Untersuchung informiert (5). Die Bevölkerung in den Studienregionen in Großbritannien wurde u.a. über die Presse sowie Flyer in Arztpraxen und Apotheken über die Studie aufgeklärt und hatte die Möglichkeit, eine Teilnahme im Vorfeld abzulehnen. Bei den überlebenden Teilnehmern wurde das schriftliche Einverständnis zur Studie erst nach der Wiederbelebung vom Patienten selbst oder seinem juristischen Stellvertreter eingeholt.

In der PARAMEDIC2-Studie (4) wurden zwischen Dezember 2014 und Oktober 2017 in 5 Zentren Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand, bei denen kardiopulmonale Wiederbelebung und Defibrillation nicht zum Erfolg geführt hatten, randomisiert und doppelblind mit Adrenalin (n = 4.015 Patienten) oder Plazebo (n = 3.999) behandelt. Dafür waren identisch aussehende Spritzen mit Adrenalin oder 0,9%iger NaCl-Lösung befüllt worden. Primärer Endpunkt der Studie war die Überlebensrate nach 30 Tagen. Zu den sekundären Endpunkten gehörte die Überlebensrate bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus mit einem günstigen neurologischen Ergebnis (Score ≤ 3 auf der modifizierten Rankin-Skala; Score 3: benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen). Bei den Patienten wurde durchschnittlich 22 Minuten nach dem Notruf mit der Gabe der Studienmedikation begonnen. Im Mittel wurden insgesamt 4,9 mg Adrenalin gegeben. Mehr Patienten in der Adrenalin-Gruppe als in der Plazebo-Gruppe entwickelten einen Spontankreislauf (36,3% vs. 11,7%) und wurden ins Krankenhaus gebracht (50,8% vs. 30,7%).

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Nach 30 Tagen bestand für Patienten in der Adrenalin-Gruppe ein kleiner, aber signifikanter Überlebensvorteil verglichen mit Patienten in der Plazebo-Gruppe (3,2% vs. 2,4%; Odds Ratio = OR: 1,39; 95%-Konfidenzintervall = CI: 1,06-1,82; p = 0,018). Demnach müssen 112 Patienten mit Adrenalin behandelt werden, um nach 30 Tagen einen Todesfall zu verhindern (Number needed to treat = NNT; CI: 63-500). Zum Vergleich: Die NNT für eine erfolgreiche kardiopulmonale Wiederbelebung durch einen Augenzeugen beträgt 15 Patienten und für eine frühzeitige Defibrillation 5 Patienten.

Keinen statistisch signifikanten Unterschied gab es dagegen hinsichtlich eines günstigen neurologischen Ergebnisses zwischen den Gruppen: 87 Patienten (2,2%) aus der Adrenalin-Gruppe und 74 Patienten (1,9%) aus der Plazebo-Gruppe wurden mit einem Score ≤ 3 auf der modifizierten Rankin-Skala entlassen. Schwere neurologische Beeinträchtigungen mit einem Score von 4 oder 5 auf der modifizierten Rankin-Skala waren jedoch bei Überlebenden der Adrenalin-Gruppe fast doppelt so häufig wie in der Plazebo-Gruppe (39 von 126 Patienten = 31,0% vs. 16 von 90 Patienten = 17,8%) – das bedeutet, dass ein Patient nicht gehen oder sich nicht selbst versorgen kann bzw. im Koma liegt. Die Analyse zuvor geplanter Subgruppen zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil durch Adrenalin für Patienten mit einem nicht-defibrillierbaren initialen Rhythmus (ganz überwiegend Asystolie; OR: 2,10; CI: 1,11-3,98), der bei Patienten mit einem defibrillierbaren initialen Rhythmus nicht beobachtet wurde (OR: 1,25; CI: 0,91-1,71).

Auf eine Einschränkung der Aussagekraft der Ergebnisse weisen C.W. Callaway und M.W. Donnino in einem Kommentar hin: Maßnahmen in der Post-Reanimationsphase im Krankenhaus wurden nicht standardisiert und auch nicht dokumentiert (2). Sie betonen außerdem, dass die Ergebnisse der Studie nicht auf Patienten mit einem im Krankenhaus aufgetretenen Herz-Kreislauf-Stillstand übertragbar sind, bei denen Adrenalin nach im Median 3 Minuten gegeben wird. Die Autoren empfehlen, in weiteren Studien zu untersuchen, ob Adrenalin abhängig vom Herzrhythmus gegeben werden kann, welche Dosis für welche Patienten optimal ist und ob Behandlungen in der Post-Reanimationsphase das neurologische Behandlungsergebnis verbessern können.

Fazit: In einer randomisierten kontrollierten Studie mit > 8.000 Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand außerhalb des Krankenhauses fand sich eine sehr niedrige Überlebensrate (im Mittel 2,8% nach 30 Tagen). Die Injektion von Adrenalin – im Mittel 22 Minuten nach dem Notruf – führte zu einer signifikant höheren Überlebensrate nach 30 Tagen verglichen mit Plazebo (3,2% vs. 2,4%). Allerdings hatten mehr Überlebende in der Adrenalin-Gruppe schwere neurologische Beeinträchtigungen (31% vs. 17,8%). Diese Ergebnisse unterstreichen, dass die Injektion von Adrenalin sehr wahrscheinlich keine Maßnahme mit hoher Priorität ist und eine kardiopulmonale Wiederbelebung und zeitgerechte Defibrillation keinesfalls verzögern sollte. Wir empfehlen, den aktuellen ALS-Leitlinien zurzeit weiter zu folgen und die nächste Überarbeitung abzuwarten. Möglicherweise ist bis dahin bereits klarer, welche Untergruppen von Adrenalin nicht profitieren.

Literatur

1. Soar, J., et al.: Notfall + Rettungsmed. 2015, **18**, 770. Link zur Quelle
2. Callaway, C.W., und Donnino, M.W.: N. Engl. J. Med. 2018, **379**, 787. Link zur Quelle
3. AMB 2012, **46**, 27. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

4. Perkins, G.D., et al. (PARAMEDIC2 = **P**rehospital **A**ssessment of the **R**ole of **A**drenaline: **M**easuring the **E**ffectiveness of **D**rug administration **I**n **C**ardiac arrest2): N. Engl. J. Med. 2018, **379**, 711. Link zur Quelle
5. https://warwick.ac.uk/… Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.